

51

Int. Cl. 2:

C 07 C 103/84

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 D 311/04

C 07 D 307/79

C 07 D 333/06

A 61 K 31/19

A 61 K 31/24

A 61 K 31/335

A 61 K 31/47

A 61 K 31/38

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 25 00 157 A1

BEST AVAILABLE COPY

11

Offenlegungsschrift 25 00 157

21

Aktenzeichen:

P 25 00 157.4

22

Anmeldetag:

3. 1. 75

43

Offenlegungstag:

22. 7. 76

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Benzoessäuren und deren Derivate sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

71

Anmelder:

Hoechst AG, 6000 Frankfurt

72

Erfinder:

Weyer, Rudi, Dipl.-Chem. Dr., 6233 Kelkheim;
Hitzel, Volker, Dipl.-Chem. Dr., 6239 Lorschbach; Geisen, Karl, Dr.,
6000 Frankfurt; Pfaff, Werner, Dr., 6238 Hofheim

DT 25 00 157 A1

Aktenzeichen: Hoe 75/F 001

Datum: 2. Januar 1975

Benzoessäuren und deren Derivate so wie Verfahren
zu ihrer Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzoesäuren, deren Salze und Ester sowie Verbindungen, die sich in entsprechende Benzoesäuren überführen lassen. Die Verbindungen zeichnen sich durch eine blutzuckersenkende Wirkung aus.

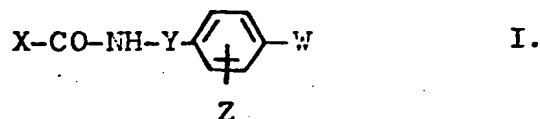
Es ist bekannt, dass Sulfonamidderivate wie Sulfonylharnstoffe, Sulfonylsemicarbazide, Sulfonamidopyrimidine und einige andere Sulfonamidheterocyclen sowie Sulfonylurethane am nichtvorbehandelten Versuchstier eine blutzuckersenkende Wirkung zeigen. Einige dieser Verbindungen haben auch in der Humantherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus eine weite Verbreitung gefunden. Es wurde jetzt überraschend gefunden, dass auch substituierte Benzoesäuren, deren Salze und Ester sowie Verbindungen, die sich durch chemische Reaktionen in derartige Benzoesäuren überführen lassen, eine Senkung des Blutzuckerspiegels bewirken.

609830/0942

2500157

Gegenstand der Erfindung sind demgemäss Benzoesäuren und deren Derivate mit blutzuckersenkender Wirkung, insbesondere

Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

- W eine Carboxylgruppe oder deren Salz oder Ester oder eine auf chemischem Wege in eine Carboxylgruppe umwandelbare Gruppe wie beispielsweise eine Aldehydgruppe oder eine Oxymethylgruppe oder auch eine Methylgruppe,
- X ein aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem,
- Y eine einfache chemische Bindung oder eine Kohlenwasserstoffbrücke und
- Z Wasserstoff oder einen oder auch mehrere weitere Substituenten

darstellen.

Für die Bildung von Salzen der als Substituent W infrage kommenden Carboxylgruppe eignen sich in erster Linie die Alkalimetalle und das Ammonium. Es kommen jedoch auch andere Metalle beispielsweise Erdalkalimetalle infrage. Angesichts der pharmazeutischen Verwendung der Produkte sind die Metalle jedoch auf solche begrenzt, die physiologisch verträglich sind.

609830/0942

Für eine eventuelle Veresterung der Carboxylgruppe eignen sich prinzipiell alle Alkohole. Bevorzugt sind die niederen einwertigen Alkohole wie Methanol, Äthanol oder Propanol sowie mehrwertige Alkohole, z.B. Glykol, oder Alkohole mit anderen funktionellen Gruppen wie Äthanolamin oder Glykoläther.

Anstelle der Carboxylgruppe können die Benzoessäurederivate auch solche organischen Reste tragen, die durch eine chemische Reaktion in die Carboxylgruppe umgewandelt werden können. Hierzu gehören beispielsweise die Aldehydgruppe oder die Oxymethylgruppe, oder auch die Methylgruppe, die alle auf oxidativem Wege in die Carboxylgruppe umgewandelt werden können. Hierzu gehören ferner Derivate dieser Gruppen beispielsweise eine mit einer Carbonsäure veresterte Oxymethylgruppe, ein Acetal, ein Oxim. Zu der grossen Zahl der in eine Carboxylgruppe überführbaren Gruppen gehört auch die Thiocarbonsäuregruppe, die mit Hilfe sogenannter Entschwefelungsreaktionen in die Carbonsäuregruppe überführt werden kann.

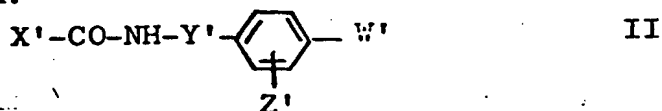
Als Substituent X der obigen Formel kommen in erster Linie einkernige aromatische oder heteroaromatische Ringsysteme insbesondere der unsubstituierte oder ein- bis mehrfach substituierte Phenylrest oder der Thiophenrest infrage. Gleichermassen eignen sich aber auch mehrkernige aromatische oder heteroaromatische Ringsysteme darunter auch solche, die partiell hydriert sind, wie beispielsweise Naphthalin, Benzofuran, Dihydrobenzofuran, Chroman, Chromen oder Homochroman, Chinolin, Benzthiophen.

Als Glied Y der obigen Formel dienen neben einer einfachen chemischen Bindung vor allen Dingen niedere Kohlenwasserstoffketten. Diese können gerade und verzweigt und auch substituiert oder durch ein

Heteroatom unterbrochen sein.

Das Glied Z ist in erster Linie Wasserstoff, jedoch ist eine Substitution des zentralen Phenylkerns durch einen oder auch durch mehrere Substituenten nicht ausgeschlossen.

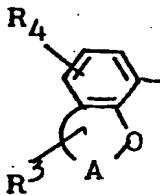
In den Untersuchungen zur Wirksamkeit der Verbindungen haben sich insbesondere solche der allgemeinen Formel II herausgehoben.



In dieser Formel bedeuten:

- W' eine Carboxylgruppe, deren Ester oder Salz
- X' a) einen Phenylrest, der an beliebigen Stellen die Substituenten R, R₁ und R₂ tragen kann, wobei R Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkoxyalkoxy, Phenoxy, Halogen, Amino, Alkylamino, Anilino oder Trifluormethyl und R₁ und R₂ unabhängig voneinander je Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen darstellen;

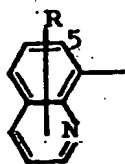
- b) Ringsysteme der Formel III



in der R₃ Wasserstoff oder Methyl und R₄ Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen in m- oder p- Stellung zur CONH-Gruppe und A eine aus 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bestehende Kohlenwasserstoffkette darstellt;

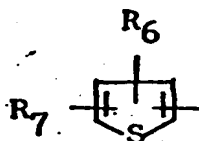
2500157

c) einen Chinolinrest der Formel IV



in der R Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Halogen darstellt oder

d) einen Thiophenrest der Formel V



in der R_6 und R_7 je unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen darstellen.

Y' eine einfache chemische Bindung oder einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen

Z' Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy.

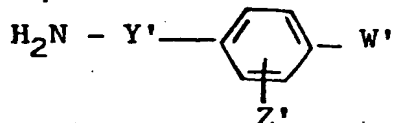
Alkyl, oder Alkenyl sowie die Alkylteile in Alkoxy, Alkenoxy Alkoxyalkoxy und Alkylamino im Sinne der vorstehenden Definitionen bedeuten geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit einer nicht zu grossen Anzahl von Kohlenstoffatomen. Es hat sich erwiesen, daß diejenigen Glieder, die bis zu 6 Kohlenstoffatome besitzen, die beste Wirksamkeit zeigen. Halogen im vorstehenden Sinne ist in erster Linie Chlor und Brom, jedoch, namentlich für den Fall, daß X' ein Phenylrest ist, auch Fluor. Die entsprechenden Jodverbindungen sind in der Regel ebenfalls wirksam, jedoch ist ihre Anwendung weniger zu empfehlen.

609830/0942 024800

Eine bevorzugte Stellung als Brückenglied Y nehmen Kohlenwasserstoffbrücken mit 2 Kohlenstoffatomen ein, die ihrerseits - auch durch Alkylgruppen - substituiert sein können. Demgemäss ist die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ sowie die Gruppe $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ besonders bevorzugt. Weniger bevorzugt sind die anderen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffbrücken mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen.

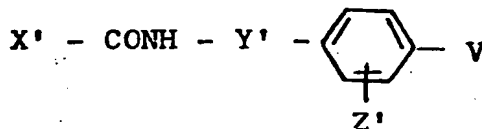
Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) eine Aminoverbindung der allgemeinen Formel



mit einem reaktionsfähigen Derivat der Säure $\text{X}'\text{COOH}$ umsetzt,

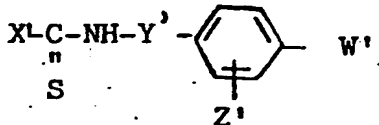
- b) in einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

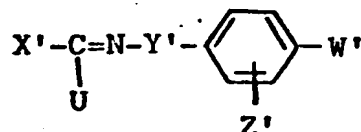
V einen in eine Carboxylgruppe überführbaren Rest bedeutet, diesen in eine Carboxylgruppe überführt,

- c) in Verbindungen der allgemeinen Formel



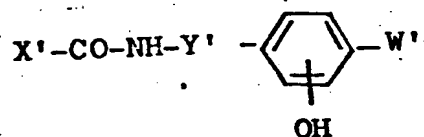
das Schwefelatom gegen ein Sauerstoffatom austauscht.

d) Verbindungen der allgemeinen Formel



worin U niedermolekulares Akoxy, niedermolekulares Alkylthio oder Halogen bedeutet, hydrolysiert,

e) in Verbindungen der allgemeinen Formel



die oder eine im Rest X' vorhandene Hydroxygruppe alkyliert.

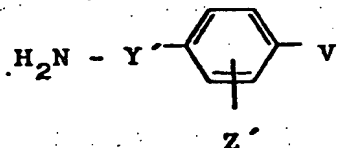
und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in eine freie Benzoesäure oder deren Ester oder Salz überführt.

Die gemäss der Verfahrensvariante(a) als Ausgangsstoffe dienenden Aminoverbindungen sind bekannt oder können nach für analoge Verbindungen bekannten Verfahren ohne Schwierigkeiten hergestellt werden.

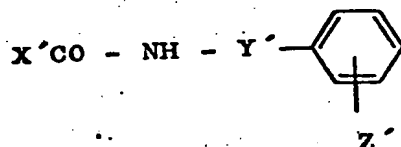
Diese Aminoverbindungen werden, vorzugsweise in Gegenwart von Basen, mit reaktionsfähigen Derivaten der Säure X'-COOH, beispielsweise deren Halogeniden, Anhydriden, gemischten Anhydriden, Aziden oder Estern umgesetzt.

2500157

Die Ausgangsstoffe der Verfahrensvariante b können erhalten werden, indem man ein Amin der allgemeinen Formel



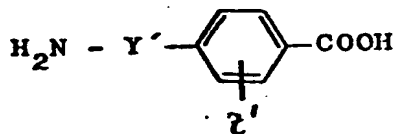
mit dem Rest X'CO acyliert oder beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel



acyliert.

Sie können je nach dem Charakter der Gruppe V durch geeignete Reaktionen in die erfindungsgemässen Verbindungen überführt werden. Solche geeigneten Reaktionen können beispielsweise, wenn es sich bei dem Substituenten V um ein Amid oder ein Hydrazid handelt, in einer Hydrolyse bestehen. Eine oxydative Umwandlung erfolgt beispielsweise, wenn V eine Alkohol-, Aldehyd-, oder Acyl -Gruppierung darstellt.

Die Ausgangsstoffe der Verfahrensvariante c erhält man indem man beispielsweise eine Aminoverbindung der Formel



oder deren Ester oder Salz mit dem reaktionsfähigen Derivat einer Thiocarbonsäure X'CSOH umgesetzt

609830/0942

2500157

Diese Thioamide können nach den für ähnliche Verbindungen, namentlich aus der Sulfonylharnstoffreihe, bekannten Methoden entschwefelt werden, wobei sich insbesondere die Behandlung mit Wasserstoffperoxyd oder Natriumperoxyd als brauchbar erwiesen hat.

Die Ausgangsstoffe für die Verfahrensvariante (d) werden erhalten,

indem man beispielsweise die unter (c) genannten Thioamide vorzugsweise deren Ester mit Diazomethan methyliert.

Sie werden in saurem oder alkalischem Medium hydrolysiert, wobei insbesondere der alkalischen Hydrolyse der Vorzug gegeben wird.

Die Verätherung der Hydroxylgruppen gemäss Verfahrensvariante (e) erfolgt nach bekannten Methoden beispielsweise durch Umsetzung mit Dialkylsulfat bzw. Alkyl- oder Arylhalogenid.

Die erfindungsgemässen Verbindungen haben eine blutzuckersenkende Wirkung. Diese kann festgestellt werden, indem man die Verbindungen als solche, deren Salze oder Ester in Dosen von 10 bis 400 mg, vorzugsweise etwa 100 mg/kg an normal ernährte Kaninchen verfüttert und den Blutzucker über eine längere Zeitdauer nach der bekannten Methode von Hagedorn-Jensen oder mit einem Autoanalyzer bestimmt.

609830/0942

2500157

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen vorzugsweise zur Herstellung von oral verabreichbaren Präparaten mit blutzuckersenkender Wirksamkeit zur Behandlung des Diabetes mellitus dienen oder können als solche oder ^{gegebenenfalls} in Form ihrer Salze oder Ester bzw. in Gegenwart von Stoffen, die zu einer Salzbildung führen, appliziert werden. Zur Salzbildung können beispielsweise alkalische Mittel wie Alkali- oder Erdalkalihydroxyde, -carbonate oder -bicarbonate herangezogen werden.

Als medizinische Präparate kommen vorzugsweise Tabletten in Betracht, die neben den Verfahrenserzeugnissen die üblichen Träger- und Hilfsstoffe wie Talkum, Stärke, Milchzucker, Tragant oder Magnesiumstearat enthalten.

Ein Präparat, das die beschriebenen Verbindungen als Wirkstoff enthält, z.B. eine Tablette oder ein Pulver mit oder ohne Zusätze, ist zweckmäßig in eine geeignet dosierte Form gebracht. Als Dosis ist dabei eine solche zu wählen, die der Wirksamkeit des verwendeten Wirkstoffes und dem gewünschten Effekt angepaßt ist. Zweckmäßig beträgt die Dosierung je Einheit etwa 0,1 bis 2 g, vorzugsweise 0,5 bis 1 g, jedoch können auch darüber oder darunter liegende Dosierungseinheiten verwendet werden, die gegebenenfalls vor Applikation zu teilen bzw. zu vervielfachen sind.

609830/0942

2500157

Die erfindungsgemäßen Benzoesäure/^{derivate} können sowohl allein für die Behandlung des Diabetes mellitus eingesetzt werden als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika. Als solche kommen nicht nur blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffe in Betracht, sondern auch Verbindungen von unterschiedlichen chemischen Aufbau, wie beispielsweise Biguanide, insbesondere das Phenyläthyl-biguanid oder das Dimethyl-biguanid.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen.

609830/0942

ORIGINAL INSPECTED

4-(2-(3-Chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäure

2500157

50 ml einer 1-molaren Lösung von 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure-Natrium, die außerdem 0,05 Mol Natriumacetat enthält und durch Verseifung von 4-(2-Acetylaminoäthyl)-benzoesäure mit Natronlauge hergestellt wurde, wird mit 50 ml Aceton und anschließend mit der Lösung von 9 g 3-Chlorbenzoylchlorid in wenig Aceton versetzt. Man rührt etwa 1 Stunde nach, gibt Wasser und Salzsäure zu, saugt ab und kristallisiert aus Wasser-Isopropanol um. Die erhaltene 4-(2-(3-Chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäure schmilzt bei 200 - 202°C.

In analoger Weise erhält man die

4-(2-(4-Chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 242 - 244°C (aus verd. Äthanol)

4-(2-Benzamido-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 217 - 219°C (aus verd. Methanol)

4-(2-(2-Methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 153 - 155°C (aus verd. Methanol)

4-(2-(3-Methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 170 - 172°C (aus verd. Methanol)

4-(2-(3-Methyl-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 179 - 181°C (aus verd. Methanol)

4-(2-(2-n-Butoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 164 - 165°C (aus Äthanol)

4-(2-(2-n-Butoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 170 - 131°C (aus Äthanol)

609830/0942

4-(2-(2-Anilino-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp. 165 -
167°C (aus verd. Methanol)

2500157

4-(2-(2-Methoxy-5-methyl-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom
Schmp. 148 - 150°C (aus verd. Isopropanol)

4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp.
170 - 172°C (aus verd. Methanol)

4-(2-(5-Chlor-2-n-propyloxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom
Schmp. 156 - 157°C (aus Essigsäureäthylester)

4-(2-(2-n-Butyloxy-5-chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom
Schmp. 166°C (aus Äthanol)

4-(2-(5-Chlor-2-n-pentyloxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom
Schmp. 170 - 171°C (aus Äthanol)

4-(2-(5-Chlor-2-n-octyloxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom
Schmp. 156 - 158°C (aus Äthanol)

4-(2-(2-Allyloxy-5-chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom
Schmp. 149 - 151°C (aus Äthanol)

4-(2-(5-Chlor-2-methoxyäthoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure
vom Schmp. 144°C (aus Äthanol)

4-(2-(5-Chlor-2-phenoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp.
172 - 173°C (aus Methanol)

4-(2-(3-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp.
145°C (aus Äthanol)

4-(2-(4-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom
Schmp. 184 - 186°C (aus Äthanol)

4-(2-(3,5-Dichlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp.
260 - 262°C (aus verd. Methanol)

609830/0942

- 4-(1-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp.
212 - 214°C (aus verd. Methanol) 2500157
- 4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-propyl)-benzoesäure vom
Schmp. 153 - 154°C (aus Äthanol)
- 4-(2-(2-Äthoxy-5-chlor-benzamido)-propyl)-benzoesäure vom
Schmp. 180 - 182°C (aus verd. Methanol)
- 4-(2-(5-Brom-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure vom Schmp.
169 - 172°C (aus Isopropanol)
- 4-(2-(3,5-Dichlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure
vom Schmp. 173 - 175°C (aus Äthanol)
- 4-(2-(6-Chlorchinolin-8-carboxamido)-äthyl)-benzoesäure vom
Schmp. 206 - 208°C (aus verd. Äthanol)
- 4-(2-(6-Chlor-chroman-8-carboxamido)-äthyl)-benzoesäure vom
Schmp. 181 - 183°C (aus verd. Methanol)
- 4-(2-(5-Chlor-2-methyl-benzo[b]furan-7-carboxamido)-äthyl)-
benzoesäure vom Schmp. 214 - 216°C (aus verd. Methanol)
- 4-(2-(5-Chlor-3-methoxy-thiophen-2-carboxamido)-äthyl)-benzoe-
säure vom Schmp. 186 - 187°C (aus verd. Äthanol)
- 4-(2-(5-Chlor-3-methoxy-thiophen-2-carboxamido)-propyl)-benzoe-
säure vom Schmp. 165°C (aus verd. Methanol)
- 4-(3-Chlor-benzamidomethyl)-benzoesäure vom Schmp. 210 - 212°C
(aus verd. Methanol)
- 4-(5-Chlor-2-methoxy-benzamidomethyl)-benzoesäure vom Schmp.
208 - 210°C (aus verd. Methanol)

4-(5-Brom-2-methoxy-benzamido-methyl)-benzoesäure vom Schmp.

217 - 219°C (aus verd. Methanol)

2500157

4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-3-chlor-benzoesäure
vom Schmp. 185 - 187°C (aus Äthanol)

Beispiel 2:

4-(2-(6-Chlor-chinolin-8-carboxamido)-äthyl)-benzoesäure

50 ml einer 1-molaren Lösung von 4-(2-Amino-äthyl)-benzoesäure-Natrium, die außerdem 0,05 Mol Natriumacetat enthält, wird mit 50 ml Aceton versetzt. Zu dieser Lösung tropft man unter Rühren und Eikühlung das gemischte Anhydrid der 6-Chlor-chinolin-8-carbonsäure, hergestellt aus 10,3 g der Säure, 5,6 g Triäthylamin und 5,2 g Chlorameisensäuremethylester in Aceton, rührt 1 Stunde ohne Kühlung nach, gibt Wasser zu, säuert an und saugt das abgeschiedene Produkt ab. Nach Umkristallisieren aus verdünntem Äthanol schmilzt die 4-(2-(6-Chlor-chinolin-8-carboxamido)-äthyl)-benzoesäure bei 206 - 208°C.

Beispiel 3:

4-(2-(2-Äthoxy-5-chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäure

10 g 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure . Hydrochlorid werden in 60 ml 2 n Natronlauge gelöst und nach Zugabe von 75 ml Aceton unter Rühren tropfenweise mit der Lösung von 11 g 2-Äthoxy-5-chlor-benzoylchlorid in 20 ml Aceton versetzt. Man rührt 2 Stunden nach, verdünnt mit Wasser, filtriert und säuert mit verd. Salzsäure an. Nach dem Absaugen wird aus Äthanol umkristallisiert. Die erhaltene 4-(2-(2-Äthoxy-5-chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäure schmilzt bei 180°C.

In analoger Weise erhält man die

4-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-benzoesäure vom Schmp. 265 -
266°C (aus Äthanol-Dioxan). 2500157

Beispiel 4:

4-(2-(5-Chlor-2-phenoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure

5,5 g 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure werden in 50 ml wasserfreiem Pyridin suspendiert und unter Rühren und Kühlung portionsweise mit 8,0 g 5-Chlor-2-phenoxy-benzoylchlorid versetzt. Man erwärmt auf 100°C und rührt 3 Stunden bei dieser Temperatur nach. Nach dem Abkühlen engt man im Vakuum ein, versetzt mit Eiswasser, saugt ab und kristallisiert aus Methanol um. Die 4-(2-(5-Chlor-2-phenoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure schmilzt bei 172 - 173°C.

In analoger Weise erhält man die

4-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-2-chlor-benzoesäure vom Schmp. 271°C (aus Äthanol)

Beispiel 5:

4-(2-(2-Äthylamino-benzamido)-äthyl)-benzoesäure

8,2 g N-Äthyl-isatosäureanhydrid und 7,1 g 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure werden in 150 ml Dimethylformamid 5 Stunden unter Rühren auf 80 - 90°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Filtrat mit 300 ml Wasser verdünnt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt. Das Produkt wird mit Natriumbikarbonat-Lösung in Lösung gebracht und nach dem Filtrieren mit Kohle mit verdünnter Essigsäure erneut ausgefällt. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt die 4-(2-(2-Äthylamino-benzamido)-äthyl)-benzoesäure bei 209 - 211°C.

609830/0942

Beispiel 6:

2500157

4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäuremethylester

5,8 g 4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoylchlorid (hergestellt aus der zugehörigen Carbonsäure mit Thionylchlorid umgesetzt als Rohprodukt) werden unter Rühren und Kühlen in 25 ml wasserfreies Methanol eingetragen. Nachdem man noch 15 Minuten auf dem Dampfbad erwärmt hat, engt man im Vakuum ein, nimmt in Essigsäureäthylester auf, wäscht mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser, trocknet, engt erneut ein und kristallisiert den Rückstand aus Toluol-Petroläther um. Der Schmelzpunkt des 4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäuremethylesters liegt bei $108 - 109^\circ\text{C}$.

In analoger Weise erhält man durch Umsetzung mit wasserfreiem Äthanol den

4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthylbenzoesäure-äthylester vom Schmp. $74 - 76^\circ\text{C}$ (aus Äthanol)

Beispiel 7:

4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure-propylester

10 g 4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure werden in 30 ml n-Propanol nach Zugabe von 3 ml conc. Schwefelsäure 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen engt man im Vakuum ein, gießt in Eiswasser, extrahiert 2 x mit Äther, wäscht die Ätherphase mit Natriumbikarbonat-Lösung und Wasser, trocknet, engt ein und kristallisiert den Rückstand aus Essigsäure-Petroläther um. Der 4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure-n-propylester schmilzt bei $67 - 68^\circ\text{C}$.

In analoger Weise erhält man

2599157

mit Isopropanol den 4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure-isopropylester vom Schmp. 66 - 67°C (aus Essigester-Petroläther).

mit n-Butanol den 4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure-n-butylester vom Schmp. 58 - 60°C (aus Essigester-Petroläther).

aus 4-(2-(2-n-Butyloxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure mit Äthanol den 4-(2-(2-n-Butyloxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure-äthylester vom Schmp. 55 - 56°C (aus Essigester-Petroläther).

Beispiel 8:

4-(2-(2-Äthoxy-5-chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäuremethylester

10,5 g 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäuremethylester . Hydrochlorid werden in 40 ml Dioxan und 20 ml Aceton suspendiert und die Suspension mit 8 ml Pyridin versetzt. Dazu tropft man unter Rühren eine Lösung von 10 g 2-Äthoxy-5-chlor-benzoylchlorid in wenig Aceton und erhitzt 2 Stunden zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen engt man im Vakuum ein, versetzt mit Eiswasser, saugt ab , rührt mit verd. Salzsäure und mit NaHCO_3 -Lösung aus und kristallisiert nach erneutem Absaugen aus Äthanol um. Der so erhaltene 4-(2-(2-Äthoxy-5-chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäuremethylester schmilzt bei 110°C.

In analoger Weise erhält man den

4-(2-(5-Chlor-2-phenoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäuremethylester vom Schmp. 79 - 81°C (aus Petroläther).

609830/0942

In analoger Weise erhält man aus 4-(2-Aminoäthyl)-benzoesäure-äthylester . Hydrochlorid den 4-(2-(2-Äthoxy-5-chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäureäthylester vom Schmp. 79 - 80°C (aus Äthanol).

Beispiel 9:

4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-benzoesäure

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 71 g Ätznatron in 380 ml Wasser, die mit 27,4 ml Brom versetzt ist, tropft man 59 g 4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-acetophenon (Schmp. 103 - 105°, hergestellt durch Acetylierung von 5-Chlor-2-methoxy-N-(2-phenyläthyl)-benzamid in Dichloräthan mit Acetylchlorid/ AlCl_3) und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur nach. Anschließend setzt man 1 l Wasser zu, filtriert und säuert das Filtrat mit verdünnter Salzsäure an. Das ausgefällte Produkt wird abgesaugt und aus verdünntem Methanol umkristallisiert.

Schmp. 170 - 172°.

Beispiel 10:

4-(2-(2-Äthoxy-5-chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäure

3,8 g 4-(2-(2-Äthoxy-5-chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäureäthylester hergestellt nach Beispiel 8 werden in 10 ml 2n Natronlauge und 50 ml Äthanol 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt.

Nach dem Erkalten wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung filtriert und mit 2n Salzsäure angesäuert. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlags wird aus Äthanol umkristallisiert.

Die 4-(2-(2-Methoxy-5-chlor-benzamido)-äthyl)-benzoesäure schmilzt bei 180° C.

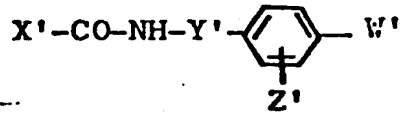
Beispiel 11

4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-2-methoxy-benzoesäure

4 g 4-(2-Aminoäthyl)-2-methoxy-benzoesäure (hergestellt durch katalytische Hydrierung von 4-Cyanomethyl-2-methoxy-benzoesäure in Methanol in Gegenwart von Raney-Nickel bei 50°C, 100 atü Wasserstoff) werden als Rohprodukt mit 50 ml Aceton und 4 - 5 g Natriumacetat in wenig Wasser versetzt. Unter Rühren und Eiskühlung tropft man 4,3 g 5-Chlor-2-methoxybenzoylchlorid in wenig Aceton zu, rührt 1 Stunde nach, versetzt mit Wasser und Salzsäure, saugt ab, fällt das Produkt aus verdünntem Ammoniak um und kristallisiert aus Wasser-Methanol um. Die 4-(2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl)-2-methoxy-benzoesäure schmilzt bei 159 - 162°C.

P A T E N T A N S P R Ü C H E :

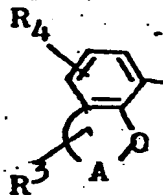
1. Benzoessäurederivate der allgemeinen Formel



in der bedeuten

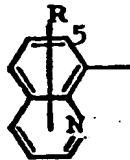
- W' eine Carboxylgruppe, deren Ester oder Salz
- X' a) einen Phenylrest, der an beliebigen Stellen die Substituenten R, R₁ und R₂ tragen kann, wobei R Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkoxyalkoxy, Phenoxy, Halogen, Amino, Alkylamino, Anilino oder Trifluormethyl und R₁ und R₂ unabhängig voneinander je Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen darstellen;

b) ein Ringsystem der Formel



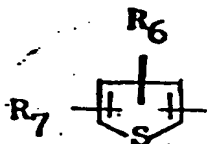
in der R₃ Wasserstoff oder Methyl und R₄ Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen in m- oder p- Stellung zur CONH-Gruppe und A eine aus 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bestehende Kohlenwasserstoffkette darstellt;

c) einen Chinolinrest der Formel



in der R Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Halogen darstellt oder

d) einen Thiophenrest der Formel



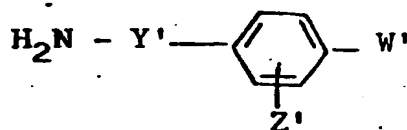
in der R_6 und R_7 je unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen darstellen.

Y' eine einfache chemische Bindung oder einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen

Z' Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy.

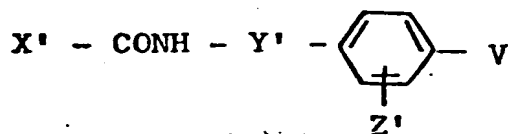
2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäss Anspruch 1, durch gekennzeichnet, dass man

a) eine Aminoverbindung der allgemeinen Formel



mit einem reaktionsfähigen Derivat der Säure $X'COOH$ umsetzt,

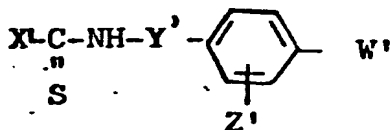
b) in einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

V einen in eine Carboxylgruppe überführbaren Rest bedeutet, diesen in eine Carboxylgruppe überführt,

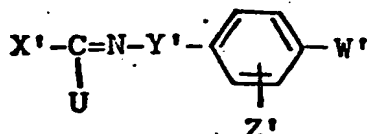
c) in einer Verbindung der allgemeinen Formel



das Schwefelatom gegen ein Sauerstoffatom austauscht,

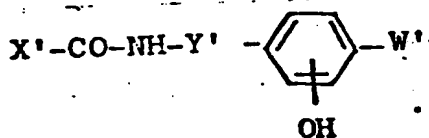
- 23 -

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin U niedermolekulares Akoxy, niedermolekulares Alkylthio oder Halogen bedeutet, hydrolysiert,

e) in einer Verbindung der allgemeinen Formel



die oder eine im Rest X' vorhandene Hydroxygruppe alkyliert.

und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in eine freie Benzoesäure oder deren Ester oder Salz überführt.

3. Verfahren zur Herstellung von blutzuckersenkend wirksamen, zur oralen Behandlung von Diabetes mellitus geeigneten pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, daß Benzoesäurederivate der in Anspruch 1 wiedergegebenen Formel, gegebenenfalls in Mischung mit pharmazeutisch üblichen Trägerstoffen in eine pharmazeutisch geeignete Verabreichungsform gebracht werden.
4. Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem im Anspruch 1 definierten Benzoesäurederivat,
5. Verwendung von Benzoesäurederivaten gemäss Anspruch 1 als Arzneimittel.

609830/0942

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINE(S) OR MARK(S) ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.